

神経皮膚症候群に関する診療科横断的な診療体制の確立

研究代表者 錦織 千佳子 神戸大学大学院医学研究科内科系講座皮膚科学分野教授

研究要旨

神経線維腫症 1 型 (NF1)、神経線維腫症 2 型 (NF2)、結節性硬化症 (TSC)、色素性乾皮症 (XP) およびポルフィリン症はいずれの疾患も他臓器に病変がおよび、診療科横断的なアプローチが必要となる。次第に症状は進行するために、患者並びに家族の療養が障害続く。一方でこれら疾患の認知度の低いことがより一層 QOL の低下を招いていること、疾患の実態を把握して、情報を発信し、診療ガイドラインを更新していくことへの社会的要請は強い。NF1 については患者実態の調査として個人調査票の解析、レジストリとしては、ガイドライン 2018 に則って班員全体で NF1 のレジストリを行った。NF2 については、患者会での説明を通じて最適な治療指針の普及に努め、全国の脳神経外科基幹および連携施設（約 850）のうちで治療の可能な病院について公表した。治療指針に記載した bevacizumab の医師主導治験を進めている。TSC については、病態解明に伴う患者層の拡大と臨床症状の多様性、治療法の革新に対応し、各学会における治療指針やガイドラインの骨子を組み込んだ、TSC 全般に関するものと個別の病変・症状に関するものとして、腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫、てんかんの 3 つの診療ガイドラインの策定を進めた。XP については、患者の遺伝子・症状相関についての研究をすすめるとともに、疫学班と共同して、皮膚科、脳神経内科、小児神経科の 3 科合同での全国疫学調査を行った。ポルフィリン症としては、患者の診断と診療を通して実態を調査した、診療ガイドラインの策定の準備を行った。

A. 研究目的

神経皮膚症候群は神経と皮膚に病変を生ずる希少難治性疾患で、神経線維腫症 1 (NF1)、神経線維腫症 2 (NF2)、結節性硬化症 (TSC)、色素性乾皮症 (XP)、ポルフィリン症が含まれる。これらは多臓器にわたる症状が出現し、整容上、機能上、生命の危機の問題がある。現時点で根治療法はなく、患者・家族の治療に対する要望は強く、全国的な診療体制を確立させる必要がある。

これまでの研究班の成果として、NF1、NF2、TSC の診療指針の改定、XP の診療指針の策定を行ったので、新しい診療指針に沿って小児期から成人期への移行をふまえた最適な診療体制の確立を進める。ポルフィリン症については、診療指針の策定を優先的に進めることとした。

NF1: 診療科横断的な患者全体像の把握を目的として、治療の必要性が高い合併症を明らかにするために、厚生労働省に登録された NF1 の臨床個人調査票のデータを用いて調査を行った。また、遺伝子型-症状相関の解析も引き続き進めた。

患者レジストリの構築についても、小児早期の段階では従来の診断基準を満たさない症例も一定数存在するが、わが国では、一定の重症度を満たす患者のみが、登録対象となっているため NF1 患者全

体における合併症の実態については不明であったため、本邦 NF1 患者の合併症の頻度や好発年齢を明らかにするために、新たな診断基準である NF1 診断基準 2018 による Web 登録システムを用いた調査研究を行った。

治療面では NF 患者に生じる神経系の腫瘍に対する最良の診断・治療指針の作成やカフェオレ斑の最適な治療などの検討を進める。

NF2: 一昨年までに関連学会専門医と協議して「時期を逸しないように治療する」よう治療指針を改定したが、神経線維腫症 2 型 (NF2) の治療を積極的に行っている施設は少ないため、全国の治療体制について調査し、その結果を公開することにより、NF2 患者が全国どこでも専門病院を受診できるようにすることを目的とした。

ベバシズマブ治療の医師主導治験の準備をして、その計画を進める。

TSC: 臨床症状の多様性、治療法の革新に対応し、各学会における治療指針やガイドラインの骨子を組み込んだ、TSC 全般に関するものが必要であるとともに、臓器特異性が高く、重症度も高い腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫、てんかんの 3 つの診療ガイドラインの策定を進める必要があると考え、その両方の策定を進めた。

XP：疫学班と共同して、皮膚科、脳神経内科、小児神経科の3科合同での全国疫学調査を行うとともに、患者の遺伝子症状相関についての研究を進めた。

ポルフィリン症：症状に多様性があるので、患者の病因分子の特定と酵素活性の変動および遺伝子変異と症状との関係を総合的に診断し、疾患の実態の解析を進めた。

本研究班では診療科横断的に研究を推進し、適切な診断と最適な治療を地域差なく、全国の患者に提供できる診療体制を構築するための組織的研究を行うことを心がけて研究を進めた。

研究分担者

太田有史（東京慈恵会医科大学）

古村南夫（福岡歯科大学）

吉田雄一（鳥取大学）

松尾宗明（佐賀大学）

舟崎裕記（東京慈恵会医科大学）

今福信一（福岡大学）

小野竜輔（神戸大学）

齋藤 清（福島県立医科大学）

水口 雅（東京大学）

金田眞理（大阪大学）

須賀万智（東京慈恵会医科大学）

森脇真一（大阪医科大学）

林 雅晴（淑徳大学）

上田健博（神戸大学）

中野英司（国立がんセンター）

中野 創（弘前大学）

竹谷 茂（京都大学）

B．研究方法と結果

NF1 全体として、平成 32 年 3 月までに、a. 診療科横断的な患者全体像の把握、b. 遺伝子型・症状相関の解析、c. 患者レジストリの構築、d. 神経線維腫症 1 型(NF1)患者に生じる末梢神経鞘腫瘍に対する最良の診断・治療指針の作成、e. NF1 の新診療ガイドラインの周知・啓発を進める予定にしており、病態が詳細になっていない症状の解明や治療法の実態（太田、古村、舟崎、今福、小野）患者実態の調査として個人調査票の解析（吉田、須賀）を行った。昨年度に立ち上げた NF1 のレジストリ（松尾）への登録数が伸びないので、班員全体で NF1 のレジストリを行った。

太田は自験施設を受診した 20 歳未満のレックリングハウゼン病患者 12 名を対象として PN の増大の変化について MRI などの画像を用いて比較検討した。特に 10 歳未満から複数回の画像を撮像した 3 名の NF1 患者の PN の増大変化について検討した。

症例 1：左側下顎骨に接するように PN が発育し、

漸次増大し、10 歳時には、下顎骨下端の栄養障害性鋸歯状変化をきたした 15 歳時点で、その増大は緩徐となり、10 歳時と変化に乏しい。圧痛を訴えるが自発痛はなく、咬合の問題もない。

症例 2：5 歳時に左上背部に生来大きな色素斑あり、その皮下の PN は後縦隔から連続性に皮膚に連なることが判明し、1 回/年の MRI 撮像で経過観察しているが、10 歳までは毎年約 4mm ずつ増大していたがその後、頭打ちとなっており、現在、14 歳であるが自覚症状に乏しい。

症例 3：2 歳から 13 歳にわたり左頸部の PN の経過観察を行っている。全経過中、痛みなどの症状はないが違和感があり、反対側の右頸部にも腫瘍の拡大がみられる。

吉田は 2001～2014 年までに厚生労働省に登録された NF1 の特定疾患個人調査票のデータをもとに 3,506 名の解析に解析した結果、男女比は 1:1.2、平均年齢は 38.3 歳（0-93 歳）で、医療助成の対象である stage 3 以上の患者は 2,883 名（82%）であった。合併症についての検討では最も治療の必要性が高かったのは皮膚病変（n, 2344）で、次いで中枢神経症状（n, 728）、骨病変（n, 636）であった。皮膚病変では皮膚の神経線維腫が 58%、びまん性神経線維腫が 31%、悪性末梢神経鞘腫瘍が 10%であった。中枢神経症状として知的障害が 26%、脳腫瘍が 53%、骨病変では側弯症が 55%、骨欠損が 16%、脛骨偽関節症が 9%であった。

須賀も臨床調査個人票の匿名化電子データの提供を受けて、2008 年度の NF1 の医療費助成新規申請患者のデータと、2009～2012 年の各年度の医療費助成更新申請患者のデータを匿名化データ上の個人識別番号でリンケージし、5 年度分のフォローアップデータセットを作成・分析した。

重複事例、重症度分類に関する情報が欠損していた 15 例除外し、最終的に分析対象としたのは 342 例であった。2009～2012 年度に更新申請を行ったのは 205 例（60%）であった。新規申請時の年齢別に見た悪化事例の割合及び発生率（100 人年対）は、いずれも 0～19 歳で最も高かった。とりわけ、0～19 歳で新規申請時の重症度がステージ 3 または 4 の事例において、悪化事例の割合及び発生率が高かった。20～39 歳で申請時の重症度がステージ 1 または 2 の事例においても悪化事例の割合及び発生率が高かったが、0～19 歳では神経症状および骨病変の悪化が多いのに対し、20～39 歳では皮膚病変の悪化が多いなどの相違が見られた。

古村は神経線維腫症 1 型（NF1）のカフェオレ斑に対するピコ秒レーザーの治療効果について検討した。本年度は長期観察や再照射治療を続け、レーザーの波長とフルエンスの影響、治療後の再発までの経過などについて調べた。3 ヶ月以上経

過観察できた NF1 の 3 例を含むカフェオレ斑（扁平母斑）の 14 例中、75%消失が 2 例、50%が 2 例、25%が 2 例、変化なしが 4 例、経過不明が 4 例であった。レーザー照射に起因する炎症後色素沈着はほとんど認められなかった。有効例では辺縁が不明瞭となり、輪郭が全体的にぼやけてある程度目立たなくなる傾向がみられた。3 回照射後に徐々に淡色化が認められた例もあった。ナノ秒 Q スイッチレーザー照射により一過性の色素沈着を生じたのち色調が元に戻ってしまった NF1 のカフェオレ斑の無効例 1 例に対して、ピコ秒レーザー照射を行ったが無効であった。色素沈着がほとんど見られなかった点と、照射時の痛みが軽度でナノ秒 Q スイッチレーザー照射時のような強い衝撃がない点が優れていた。照射後いったん淡色化した色素斑の色が元に戻る再発現象は、通常照射後 12~18 ヶ月の経過観察が必要で、有用性の判断にはもう少し時間を要する。

舟崎はビスフォスフォネート、SERM、ビタミン D3 製剤、ビタミン K2 製剤、副甲状腺ホルモン (PTH) 製剤、デノスマブ、さらに荷重による運動負荷が骨密度、骨質に及ぼす影響について文献的に検討、骨密度改善に最も効果があるのは、ビスフォスフォネート、副甲状腺ホルモン製剤であるが、前者は骨質改善の効果は少なく、後者は骨質も同時に改善する一方で使用期間が限定される制約がある。SERM、ビタミン製剤は骨密度に与える影響は少ないが、骨質改善作用をもつことを明らかにした。

今福は 2007 年~2017 年までに福岡大、鳥取大皮膚科で入院し皮膚の神経線維腫（および nodular plexiform neurofibroma を含め；以下 cNF）もしくはびまん性蔓状神経線維腫 (diffuse plexiform NF；以下 dNF) を切除した NF1 患者を対象に (1) 患者背景、難病申請の有無（小児は小児慢性疾患）(2) 実施手術 (3) 術前の cNF の個数、切除した腫瘍の個数 (4) 1 症例に対する手術回数 (5) 手術手技に関する診療報酬請求点数、入院総費用、入院期間について、診療カルテおよび臨床写真を用いて後ろ向き解析研究を行った。

統計方法：2 群の比較には Student's t test を用いて検討し ($p < 0.05$ を有意とした)。入院期間と総費用との相関を見るために Pearson の積率相関を用い、 $r > 0.7$ を有意な相関と判断した。

1. 患者数は 96 症例（男性 28 例、女性 68 例）、平均年齢：37.5 ± 17.4 歳（3 歳~83 歳）、公的補助を受けている症例の割合：38.5%
2. 214 件の手術症例中、全体の 87.3% (188 件) は cNF を、9.8% (22 件) は dNF を対象としていた。2.8% (6 件) は、cNF と dNF の両者を対象に行われていた。
3. cNF の腫瘍数は全患者の 33.3% (32 症例) が

100 個未満、39.5% (38 症例) の患者が 100 個から 999 で、14 症例 (14.6%) で 1000 個を超えていた。
4. 手術回数は手術を受けた頻度が 1 回のみの症例は全体の 58.3% (56 症例)、2 回は 13.5% (13 症例)、3 回もしくはそれ以上は 28.1% (27 症例) で、平均すると 1 症例あたり 2.2 回の手術を受けていた。
5. (手術費用；a、入院総費用；b) cNF に対して、全身麻酔下に行われた症例では、a. 98590 ± 62438 円、b. 487500 ± 11443 円、dNF に対して、全身麻酔で行われた症例では、a. 101160 ± 62992.2 円、b. 660008 ± 286753.4 円で、手術費用においては、両者に有意差はなかったが ($p = 0.843$)、入院総費用では有意差があり ($p < 0.05$)、入院総費用と入院日数は Pearson's の相関係数 $r = 0.757 > 0.7$ と有意な相関を示した。

小野は DNF の切除術において、周術期、術中および術後に出血を抑える方策について、神戸大学医学部附属病院皮膚科にて DNF に対して入院加療を行った NF1 患者について、診療録ならびに手術記録を元に、術前、術中、術後に行なった方策について後向きにデータを収集し、検討した結果、術前は、血液学的異常、抗凝固薬などの内服の有無を確認し、自己血または輸血の準備が行う。術前の MRI は腫瘍の画像的な評価、下床や周囲組織との境界の検討、剥離ラインの決定に有用であった。術前の塞栓術は術前 3-5 日前に栄養血管の塞栓療法を行うことが、出血の制御に有用であるものの、皮膚の疼痛を生じた例もあった。術中は、下床は剥離するレベルを筋膜上にするなど創面の血管組織の露出を少なくし、腫瘍内の切開は基本的に電気メスにて行い、比較的太い血管は結紮して止血、腫瘍内での縫合は丸針を用いて 3-0 号より太めの非吸収性のブレイドを用いるなどの工夫をすることで良好な結果を得た。ドレーンは低圧持続陰圧ドレーンを留置し、全身麻酔からの覚醒時に、予め麻酔科医に依頼して、覚醒時の急激な血圧上昇を防ぐことなどが有効と思われた。

齋藤は全国 867 の脳神経外科基幹および連携施設に、2015~2017 年の 3 年間ににおける NF2 治療経験数、治療内容、治療専門病院登録可否についてアンケート調査を行ない、その結果を解析した。アンケート調査の結果は、全 867 施設中 337 施設 (39%) (うち大学病院では 86% から回答を得た)。対象の 3 年間に入院治療を行ったのは 93 施設に限られ、10 名以上を治療したのは 5 施設、5~9 名が 10 施設、2~4 名が 39 施設、1 名が 39 施設であった。治療を受けた NF2 患者の総数は 297 名で、手術治療は計 316 件 (聴神経鞘腫摘出術 108、髄膜腫摘出術 79、脊髄腫瘍摘出術 67、その他の腫瘍摘出術 28、人工内耳手術 3、聴性脳幹インプラント手術 1)、放射線治療が計 100 件 (定位放射線治療 80、その他 20) であった。

手術治療の方針について、積極的に行っている施設は 17、比較的積極的に行っている施設は 34 と合わせて 51 施設 (15%) で、207 施設 (61%) は必要があれば行っているとの回答であった。放射線治療の方針についても、積極的に行っている施設は 16、比較的積極的に行っている施設は 21 と合わせて 37 施設 (11%) で、197 施設 (58%) は必要があれば行っていると答えた。

52 施設が、NF2 治療の専門病院として選定してほしいと回答し、114 施設は選定して欲しくないと回答した。どちらとも言えないは 127 施設

bevacizumab 治療の医師主導治験について、PMDA の対面助言を受け、AMED の研究費を獲得して研究協力施設とも連携して実施に向け準備を進める。本治験では 60 例の NF2 患者を対象として、二重盲検無作為化プラセボ対照試験 (RCT) を行うが、当初の 6 ヶ月はプラセボ対照試験としてプラセボ薬を用いるが、以後の 6 ヶ月については全例に実薬投与を行うデザインとしている。

結節性硬化 (TSC) については、日本における結節性硬化症の総合的ガイドライン「結節性硬化症の診断基準および治療ガイドライン」改訂版の内容を普及させつつ、TSC 全般に関するガイドラインの策定を金田が中心に行い、個別の病変・症状に関する臓器別ガイドラインについては、水口が中心になって、腎血管筋脂肪腫、上衣下巨細胞性星細胞腫、てんかんの 3 つの診療ガイドラインの策定を進めた。

XP については、疫学班と共同して、皮膚科、脳神経内科、小児神経科の 3 科合同での全国疫学調査を行った。(錦織, 小野, 中野英)

林は、(1) 小児整形外科を対象とした「色素性乾皮症の整形外科・リハビリテーション医療の調査研究」の一次調査で報告された 3 施設からの該当患者について二次調査を行い、2 施設から回答が得られた。患者は 29 歳男性、22 歳男性で、いずれも尖足がみられたが内反足を認めず、リハビリテーション介入、理学療法が施行されていた。22 歳男性では食事嚥下訓練も行われていた。

(2) 年長 XP 患者において栄養状態についての臨床的検討を行った。経管栄養の XP-A 患者 (28 歳、寝たきり) において、低アルブミン血症に対し摂取カロリーを 25 kcal/kg/日まで増やしたところ、肝機能障害、乳酸アシドーシス、インスリン抵抗性高血糖が出現し、遷延化した。摂取カロリーを 15 kcal/kg/日に調整したところ、多くの症状が改善したが、脂肪肝は持続した。他にも 23 歳 XP-A 患者、33 歳 XP-A 患者 (高血糖も合併) でも脂肪肝が認められ、摂取カロリー調整を試みた。

森脇は本年度を含むこの 20 年間、XP 診断センターを維持し、全国から紹介されてきた 450 例以上の XP 疑い患者を細胞生物学的、分子遺伝学的

手法を駆使して解析し、これまで 151 例の XP 患者 (全例日本人) を新規に確定診断したが、今回、当科にて XPA 群 (69 例 (46%))、XP バリエーション型 (32 例 (20%)) に次いで多く経験した XPD 群 (XP-D) 患者 19 例 (13%) を臨床的、疫学的に検討した。

上田は、これまでに確立した高次機能を含めた重症度スコア、中枢神経障害に対する頭部 MRI、末梢神経障害に対する神経伝導検査、日常生活動作 (ADL) やの評価に加えて、末梢神経伝導検査の健常対象と小児 XP 患者とで比較検討した。XP-A 18 例とコントロール 35 例で神経伝導検査を行い、従来から指摘されている下肢優位・感覚神経優位の軸索障害に矛盾しない末梢神経障害を認め、さらに 5 歳前後から経時的に進行するという結果が得られた。

ポルフィリン症については、診療ガイドラインの策定がまだ行われていなかったもので、その策定を最重要課題として取り組むとともに、ガイドライン改定や患者様の手引き作製の準備に備えて、患者の診断と診療を通して実態を調査した (中野創、竹谷)。中野は主として遺伝子解析と診療を、竹谷は主として酵素活性の測定と患者全体を通しての解析を実施した。

全国から収集した遺伝性ポルフィリン症 23 家系について遺伝子診断を行い、13 家系で原因遺伝子の病的変異を同定し、確定診断が得られた。変異が同定された病型は骨髄性プロトポルフィリン症 9 家系、急性間欠性ポルフィリン症 2 家系、先天性骨髄性ポルフィリン症 1 家系、晩発性皮膚ポルフィリン症 1 家系であり、生命予後を改善、また、遺伝的予後の推定に有用な情報が得られた。

C. 考察

NF1 個人調査表を用いた解析結果からは NF1 では症状に個人差が大きく、合併する症状も異なる。現在、海外では様々な臨床試験が行われているが、根治は難しく対症療法が治療の主体となる。今回のわれわれの解析により、本邦では皮膚の神経線維腫の合併により日常生活あるいは社会生活に問題をきたし、認定を受けている患者の割合が多いことが分かった。皮膚病変のみならず、同時に中枢神経症状、骨病変を合併する患者もみられるが、最も治療頻度の高い病変は皮膚病変、特に神経線維腫であると考えられた。

cNF に関しては、腫瘍数が少ない症例や経済的補助を受けていない症例も多く、腫瘍数や経済的援助の有無に関わらず手術治療に対して高い需要があることが推測された。また、およそ 2~3 回の手術で一定の満足が得られている可能性がある。対象は 30 台後半の女性が多く、整容面の改善を期待していることが示唆された。

dNF に関しては、cNF よりも入院総費用は有意に高額であった。しかしながら、手術手技請求点数においては dNF 群(再建を行った一部の症例は高額であったが)と cNF 群との間に有意差はなかった。入院日数は、入院総費用と強い相関が見られた。

ピコ秒レーザーは、2013 年にピコ秒レベルの超短パルスレーザーとして実用化された。超短パルスにて皮膚のクロモフォアへ非常に大きなエネルギーをごく短時間に与えるため、従来のナノ秒 Q スイッチレーザーに比べて周囲組織への熱影響が少なく、メラニン色素などを高いピークパワーと超短パルスでより細かく破壊できるため、効率的に除去できる。色素斑の治療に応用され、炎症後色素沈着が少なくダウンタイムのほとんどない特長をもつピコ秒レーザーであるが、カフェオレ斑の治療後の長期経過の全体像は未だ明らかではない。繰り返し治療によって徐々に色素が淡色化する症例も今後さらに見いだせると期待できるが、更に症例の集積と長期的な経過観察が必要と考えられた。

びまん性神経線維腫(dNF)は NF1 患者の体幹、四肢、時に顔面に生じる巨大な下垂性の病変である。病理学的には良性腫瘍であるものの、病変が大きいために整容的、身体機能的に影響が出やすく、外科的切除必要となる。dNF 切除における問題点としては、正常組織との境界が不明瞭なために部分切除をせざるを得ないが、組織が血管に富み、且つ結合組織が脆弱であるために、術中および術後の重篤な出血が生じ、時に致命的となることである。術中の術者の手技的な工夫、各科との協力も不可欠である。腫瘍塞栓術は栄養血管が同定できる場合は 3-5 日前にゼラチンスポンジなどを用いて行うが、それより長い期間が経過すると血管が再疎通する可能性がある。また、皮膚壊死などの合併症に注意する必要があり、放射線科医との綿密な協議が必要である。

レジストリに関して登録が進まない要因としては症例登録の前に、診療医の登録が必要なこと、各施設で倫理審査を要求される場合があること、前回の全国調査からの期間が短かったため臨床医の関心が高まらないこと、年に 1 回程度の受診頻度の患者さんが多いため外来受診時のタイミングで登録のインフォームド Consent をとるのが難しいこと、などが影響していると考えられる。

骨質は骨強度の 30%を担い、コラーゲンの架橋形成によって規定され、骨質向上のための未熟、成熟架橋(善玉架橋)と劣化を促す老化架橋(悪玉架橋)が存在することが知られている。本症の骨質に対する治療効果に関する報告は少なく、NF1 において、患者個々の骨密度、骨質、年齢、

重症度に応じたテーラーメイド療法を行い、骨密度、骨質、さらに骨折リスクに及ぼす影響について前向き研究が必要であると考えられる。

NF2 今回のアンケート調査では NF2 治療の専門病院が全国でも限られていることが明らかとなった。NF2 治療の専門病院への選定を希望された 52 施設のうち、9 施設では 2015~2017 年間には治療経験がなかったが、施設の状況や専門性などを考慮して 52 施設を専門病院として公表する(F)。

bevacizumab 治療の医師主導治験を 2019 年に全国の 9 施設で開始する。本治験では 60 例の聴神経腫瘍を持つ NF2 患者を対象として、二重盲検無作為化プラセボ対照試験(RCT)を行うが、本疾患に対する RCT としては世界初・最大規模の臨床試験となることから、本邦からのエビデンス発信の側面でも意義のある試験と考えている。希少疾患であることから、十分な数の症例のエントリーが得られるかが最大の障壁となる。治験内容を周知し、治験対象患者を集めたい。

TSC 日本では最近 10 年間に、TSC を含む難病の政策、医療、研究が大きく進んだ。政策面では、TSC は小児慢性特定疾患に指定されていたが、成人患者に対する医療費補助の制度はなかった。しかし 2014 年の法改正を受けて TSC も 2015 年 7 月、新たな指定難病として追加指定され、成人 TSC 患者に対する医療費補助の道が拓かれ、これとともに診断基準、重症度基準が改訂され、実地診療で活用された。

医療面では、mTOR 阻害薬の導入、普及とともに関係する多くの診療科が連携して、日本各地に TSC 診療チームや TSC ボードを立ち上げ、全人的診療が進められるようになった。TSC の全般および個別の病変・症状に関する診療ガイドラインの策定は、こういった診療体制の改革を後押しした。

XP 今回、初めて、皮膚科、小児科、脳神経内科の三科を対象に全国的な疫学調査をこなった。小児科、脳神経内科、重症心身障害者センターなどからの回答もみられ、今までとは異なる患者層が見えてくる可能性がある。虹調査の回収がまだ完全ではないので、再度催促をして、引き続き虹調査の解析を進めていく予定である。

XP 患者ではミトコンドリア機能の異常が報告されており、過剰な糖負荷が肝機能など全身状態増悪の原因になったと推察された。さらに XP 患者においては通常の子供心身障害児・者と比べ必要カロリーが少ない可能性も予想された。

今回の検討から本邦 XP-D 患者における以下の特徴が明らかになった。本邦 XP-D 患者はほとんどが皮膚型(95%)で、XP-D は決して稀ではない。皮膚型 XP-D 患者の多くは異常なサンバーンの既往にもかかわらず中年以降に確定診断されている(小児診断例はわずかに 2 例)。

XPの神経障害における病態はDNA修復障害に起因する神経細胞死(neuronopathy)が考えられているが、この場合は神経障害の程度が神経軸索の長さに依存することはない。一方で今回の結果は長さ依存性の多発性ニューロパチーに合致するものであり、XPの末梢神経障害はDNA修復とは異なる機序も併存している可能性が示唆された。さらに、臨床的に神経症状が目立ってくるのは10歳前後とされているが、脳萎縮や重症度評価と同じく末梢神経障害も5歳前後から進行性に悪化することが確認された。これらのことから、XPの神経症状が単一の病態で進行するわけではないことも考えられる。

ポルフィリン症: EPPでFECHに病的変異が同定できた家系では、家系内で遺伝子型を決定することによって、血縁者、特に発端者の次世代の個体が将来発症するかどうかを高い確率で推定することができる。本研究においても4家系において家系分析によって、正確な遺伝的予後推定を行うことができた。AIPにおいては6家系中4家系で変異が同定されなかったが、本症は臨床診断の段階では呼吸麻痺や腹部疝痛を訴える他の疾患との鑑別が困難な場合があり、今回解析した変異陰性の症例は真のAIPではない可能性があるため、ポルフィリン体検査を含め、慎重に臨床経過を観察する必要がある。変異が同定されたCEPは20歳代での発症など、臨床症状が成書の記載と比較して軽度であり、典型的なCEPとはみなし難いが、遺伝子診断で病型を確定できた。PCT2家系では1家系で病的変異が同定されたが、本家系は遺伝子診断で家族性PCTと決定された本邦第2例である。PCTにおいては欧米では20%程度が家族性PCTとされているが、本邦では家族歴があるPCTは348例中4例と報告されており、家族性PCTの報告が極めて少ない。我々が報告した本邦第1例の家族性PCTとあわせても、PRODに変異が同定されたものは現在2例しか存在しない。これら2例の家族性PCTはいずれも家族歴がないため、変異解析が行われていないPCTの中には変異が陽性のものが含まれている可能性がある。

D. 結論

本研究ではNF1の医療費助成新規申請患者の5年フォローアップデータセットを作成・分析した。2008年度の新規申請342例のうち、2009~2012年度に更新申請を行ったのは約60%であった。新規申請時点で0~19歳の事例において悪化事例の割合及び発生率が高く、その多くは神経症状および骨病変の高度の異常によるものであった。

NF1の臨床個人調査票の解析により、皮膚病変の治療を希望する患者の割合が高いことが分かった。NF1患者のQOLを改善するため、皮膚病変

に対して積極的に治療を行っていく必要がある。

cNFについては以下の2点がわかった。cNFの手術治療の需要は高い。dNF群では入院総費用はcNF群に比べて高値であったが、手術費用に関しては有意差はなかった。dNF群で入院費用が高値となったのは、入院期間がcNF群よりも長期であったことが影響していた。

F1のCALMに対するピコ秒レーザー治療の効果確認のためには、今後も様々な年齢、部位の症例集積が必要と考えられた。

NF1のdNFの切除は、血管に富む巨大腫瘍を腫瘍内切除するというリスクの高い手術であるため、可能な対策すべて行なった上で万全を期して手術に臨めるように治療者の認識を高めてくことが重要と思われた。

NF1のレジストリは完成し、登録も開始できたが、登録数は伸びず、今後皮症例登録を増やしていく必要がある。これまでの経過からはこのようなシステムでの症例登録は難しいと考えられる。

NF1患者に存在する骨粗鬆症、骨質劣化に対する治療報告は極めて少ない。今後は、それぞれの患者の骨密度、骨質、年齢、重症度に応じた治療薬を選択し、骨密度、骨質、さらに骨折リスクに及ぼす影響についての前向き研究が必要である。

治療指針を患者会や学会などで周知しているが、治療が遅れ不十分な治療に終わる患者が多く、NF2予後は不良である。今回のアンケート調査の結果が、受診すべき病院が分からないという患者の不安を軽減し、治療集約と成績向上及びQOL改善に資することを期待している。また開始予定の医師主導治験については、bevacizumabの保険収載を目指すとともに、新しい治療開発の基盤となることが期待される。

XP 今後も、全国調査を進め、XPの全体像の把握に努める。引き続き、XP診療での整形外科・リハビリテーション医療の現状を明らかにするとともに、自宅で実施可能な嚥下訓練アプリの開発(2017年度から進行中)年長XP患者での栄養評価・指導を進める。

本邦では皮膚症状が主のXP-D患者においても早期診断が重要であり、サンバーン、雀卵斑様皮疹を見逃さないことがXP-D早期診断、皮膚がん予防につながる。多彩な表現型を呈しそれほど稀ではないXP-D患者の臨床的特徴、重症度や患者数の把握は、重症型のXP-A群との比較検討においても、厚生労働行政にとっても有用な情報をもたらすと考えられる。

XP-Aにおける末梢神経障害は下肢優位・感覚神経優位の軸索障害が5歳前後から経時的に進行し、その機序としてDNA修復障害以外の要因も示唆された。遺伝性ポルフィリン症は病型診断が難しいため、

遺伝子診断が必要である。特に急性型の病型では確定診断によって、発症の誘因となる薬剤を回避することなど、生命予後を改善させる手段を講じることが可能であるから、遺伝子診断が積極的に行われることが望まれる。また潜在的な家族性PCTが存在する可能性があり、全国調査を行う必要がある。

E . 健康危険情報

なし

F . 研究発表

1. 論文発表

1. Kanda F, Ueda T, Nishigori C : Neurological Symptoms in Xeroderma Pigmentosum. DNA Repair Disorders, Edited by Nishigori C, Sugasawa K, Springer, 41-47、2019
2. Nishigori C, Nakano E : Epidemiological study of xeroderma pigmentosum in Japan-gentotype phenotype relationship-. DNA Repair Disorders, Edited by Nishigori C, Sugasawa K, Springer, 59-76、2019
3. Hida T, Okura M, Kobayashi K, Yamashita T, Nishigori C, Uhara H : Xeroderma pigmentosum group D: Report of a novel combination of *ERCC2* variations and its phenotype. J Dermatol 46(3):e81-e82, 2019
4. Nishigori C, Nakano E, Masaki T, Ono R, Takeuchi S, Tsujimoto M, Ueda T : Characteristics of Xeroderma Pigmentosum in Japan: Lessons From Two Clinical Surveys and Measures for Patient Care. Photochem Photobiol 95(1):140-153, 2019
5. Masaki T, Tsujimoto M, Kitazawa R, Nakano E, Funasaka Y, Ichihashi M, Kitazawa S, Kakita A, Kanda F, Nishigori C : Autopsy findings and clinical features of a mild-type xeroderma pigmentosum complementation group A sibs: 40 years of follow-up. JAAD Case Rep 5(3):205-208, 2019
6. 錦織千佳子 : 色素性乾皮症 . BRAIN and NERVE 71(4):394-399, 2019
7. Masaki T, Nakano E, Okamura K, Ono R, Sugasawa K, Lee MH, Suzuki T, Nishigori C : A case of xeroderma pigmentosum complementation group C with diverse clinical features. Br J Dermatol 178(6):1451-1452, 2018
8. Tamesada Y, Nakano E, Tsujimoto M, Masaki T, Yoshida K, Niizeki H, Nishigori C : Japanese case of xeroderma pigmentosum complementation group C with a novel mutation. J Dermatol 45(4):e80-e81, 2018
9. Hong WJ, Lee SE, Roh MR, Kim JE, Nishigori C, Kim SC : Angiosarcoma arising on the scalp in a Korean patient with xeroderma pigmentosum variant type. Photodermatol Photoimmunol Photomed 34(5):343-346, 2018
10. Kunisada M, Yamano N, Hosaka C, Takemori C, Nishigori C : Inflammation Due to Voriconazole-induced Photosensitivity Enhanced Skin Phototumorigenesis in *Xpa*-knockout Mice. Photochem Photobiol 94(5):1077-1081, 2018
11. Hirai Y, Noda A, Kodama Y, Cordova KA, Cullings HM, Yonehara S, Fujihara M, Moriwaki SI, Nishigori C, Mabuchi K, Kraemer KH, Nakamura N : Increased risk of skin cancer in Japanese heterozygotes of xeroderma pigmentosum group A. J Hum Genet 63(11):1181-1184, 2018
12. Takaoka Y, Sugano A, Miura K, Nakano E, Ohta M, Nishigori C : *In silico* drug repositioning for treatment of xeroderma pigmentosum group D. HPCI Research Report 3(2):39-45, 2018
13. Nakano E, Takeuchi S, Ono R, Tsujimoto M, Masaki T, Nishigori C : Xeroderma Pigmentosum Diagnosis Using a Flow Cytometry-Based Nucleotide Excision Repair Assay. J Invest Dermatol 138(2):467-470, 2018
14. 錦織千佳子 : 遺伝子診断の臨床的意義と倫理 . 2018 年度日本皮膚科学会研修講習会テキスト - 選択 (夏) - 遺伝性皮膚疾患 18-21, 2018
15. 松井啓治、中町祐司、野口依子、岡崎葉子、正木太朗、中野英司、三枝淳、錦織千佳子 : 神戸大学医学部附属病院における色素性乾皮症 (XP) の遺伝学的検査について . 臨床病理 66(2) : 137-143, 2018
16. 日本皮膚科学会、日本結節性硬化症学会、難治性疾患等政策研究事業 : 「神経皮膚症候群に関する診療科横断的検討による科学的根拠に基づいた診療指針の確立」班 : 結節性硬化症の診断基準及び治療ガイドライン - 改訂版 - . 日皮会誌 128(1) : 1-16, 2018
17. 神経線維腫症 1 型診療ガイドライン改定委員会 吉田雄一、倉持朗、太田有史、古村南夫、今福信一、松尾宗明、筑田博隆、舟崎裕記、齋藤清、佐谷秀行、錦織千佳子 : 神経線維腫症 1 型 (レックリングハウゼン病) 診療ガイドライン 2018 . 日皮会誌 128(1) : 17-34, 2018

2. 学会発表

1. 橋本真哉、中野英司、小野竜輔、正木太郎、竹内聖二、柳原茂人、錦織千佳子：色素性乾皮症 D 群の小児の 1 例．第 42 回日本小児皮膚科学会学術大会．2018.7
2. 小野竜輔、中野英司、上原奈津美、上田健博、酒井良忠、柳原茂人、錦織千佳子：神経症状を合併した色素性乾皮症 D 群の 2 例．第 40 回日本光医学・光生物学会．2018.7
3. Nishigori C : Mechanisms of photocarcinogenesis and sunburn resolution. Cutaneous Biology 2018. 2018/10-11
4. 新川衣里子、辻本昌理子、小野竜輔、錦織千佳子、徳岡秀樹、千原典夫、佐竹渉：51 歳で診断された XP-G 群の 1 例．第 471 回日本皮膚科学会大阪地方会．2019.2
5. 小野竜輔、錦織千佳子：びまん性神経線維腫症に動脈塞栓療法を併用して治療した NF1 の 1 例．第 10 回レックリングハウゼン病学会学術大会．2019.2
6. Nishigori C : Characteristics of Xeroderma pigmentosum in Japan- clinical manifestations and animal study. International Symposium on XP and other Nucleotide Excision Repair Disorders. 2019.3

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし